



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: 2 142 773

(21) Número de solicitud: 009802076

(51) Int. Cl.⁶: C07D 493/04

A61K 31/34

//C07D 213/80

(C07D 493/04

C07D 307:00)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: 07.10.1998

(71) Solicitante/s: LACER, S.A.
C/ Cerdeña, 350
08025 Barcelona, ES

(43) Fecha de publicación de la solicitud: 16.04.2000

(72) Inventor/es: Repollés Moliner, J.; Pubil Coy, F.;
Cabeza Llorente, L.; Carbó Banús, M.;
Negrié Rofes, C.; Cerdà Riudavets, J. A.;
Ferrer Sisó, Alicia; Radomski, Marek W.;
Salas Pérez-Rasilla, E. y Martínez Bonnín, J.

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.04.2000

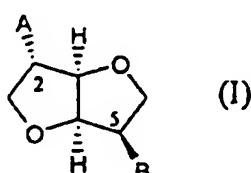
(74) Agente: No consta

(54) Título: **Derivados de mononitrato de isosorbida y su empleo como agentes vasodilatadores con tolerancia desminuida.**

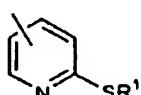
(57) Resumen:

Derivados de mononitrato de isosorbida y su empleo como agentes vasodilatadores con tolerancia disminuida.

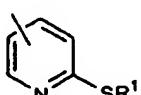
Se describen nuevos derivados de mononitrato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad vasodilatadora con un efecto de tolerancia disminuido, de fórmula general (I)



en el que R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente substituido, de manera que siempre uno de A o B es -ONO₂, pero nunca los dos a la vez, cuando Z es un átomo de azufre R es un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente substituido, y cuando Z es un átomo de oxígeno R es el grupo



en la que A y B representan indistintamente cualquiera de los grupos -ONO₂ y -Z-CO-R, siendo Z un átomo de oxígeno o de azufre, y R un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente substituido, o el grupo



ES 2 142 773 A1

DESCRIPCION

Derivados de mononitrato de isosorbida y su empleo como agentes vasodilatadores con tolerancia disminuida.

5 Campo de la técnica

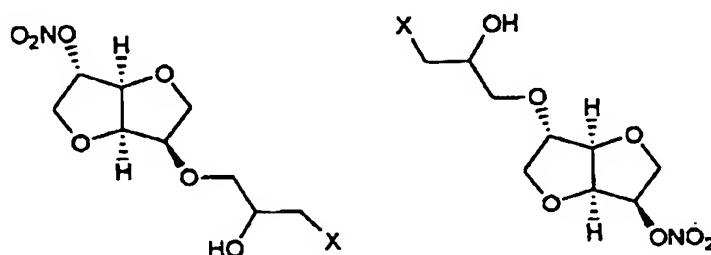
La presente invención se refiere a nuevos derivados de mononitrato de isosorbida que poseen una potente actividad vasodilatadora y que, al mismo tiempo, manifiestan una tolerancia significativamente reducida.

10 Estado de la técnica anterior

Los ésteres de ácido nítrico con compuestos orgánicos, comúnmente conocidos como nitratos orgánicos, 15 se conocen y se emplean desde hace tiempo como agentes vasodilatadores. Entre ellos, resulta bien conocida la utilidad de los nitratos de isosorbida, mononitrato y dinitrato, y se han descrito también compuestos con actividad vascular y coronaria basados en reacciones de sustitución en el hidroxilo libre del mononitrato de isosorbida. Por ejemplo, en la patente US-A-4891373 se describen derivados de aminopropanol correspondientes a las fórmulas

20

25



indicados para el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión sistémica y pulmonar.

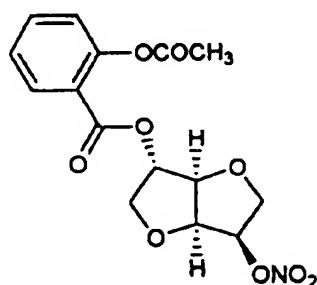
35

Por su parte, en la patente US-A-5665766 se describe el 5-mononitrato de 2-acetilsalicilato de isosorbida, de fórmula

40

45

50



así como su actividad antiagregante plaquetaria.

55

Uno de los principales inconvenientes de los nitratos orgánicos mencionados reside en el hecho de que resultan bastante sensibles al fenómeno conocido como taquifilaxia o tolerancia, consistente en que la respuesta del organismo respecto de su efecto disminuye a lo largo de un tratamiento prolongado, lo que requiere elevar sensiblemente, de manera gradual, las dosis suministradas, o bien realizar un lavado farmacológico.

60

Es también conocido que una manera de reducir la tolerancia en los nitratos orgánicos consiste en introducir en la molécula grupos tiol, por ejemplo por medio de aminoácidos azufrados. Así, en la patente europea EP-B-0362575 se describen nitratos orgánicos que incorporan moléculas de cisteína, sobre todo,

y de metionina.

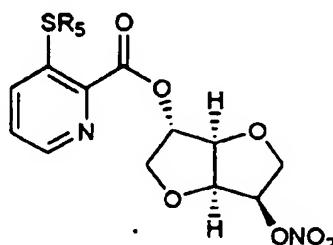
En la solicitud de patente WO-A-92/04337 se describen nitratos orgánicos derivados del anillo de la tiazolidina con actividad vasodilatadora y una tolerancia disminuida.

En la solicitud de patente WO-A-93/03037 se describe una ingente variedad de nitratos orgánicos vasodilatadores, con tolerancia disminuida, de estructuras muy variables, entre las que se incluye de manera genérica, es decir sin especificar ni describir ni un solo producto assignable a ella, a derivados de mononitrito de isosorbida asignables a la estructura química

10

15

20



en la que R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un fenilo, etc.

Los nitratos orgánicos descritos en los documentos mencionados no resuelven por sí solos los problemas originados por la tolerancia de los nitratos orgánicos, ya que todavía manifiestan problemas relativos a baja actividad vasodilatadora, intensidad en la reducción de la tolerancia, etc., por lo que subsiste la necesidad de disponer de nuevos nitratos orgánicos que, manteniendo una elevada actividad vasodilatadora, presenten un grado de tolerancia todavía más disminuido y de manera más persistente.

30 Objeto de la invención

El objeto de la invención es un nuevo tipo de compuestos derivados del mononitrito de isosorbida capaces de provocar un potente efecto vasodilatador, y que manifiestan un escaso o nulo efecto de tolerancia.

35

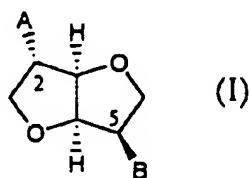
Es también objeto de la presente invención el uso de los nuevos derivados de mononitrito de isosorbida en la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos relacionados con disfunciones del sistema circulatorio, especialmente a nivel del sistema coronario.

40 Descripción de la invención

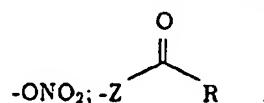
Los nuevos derivados del mononitrito de isosorbida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, objeto de la invención responden a la fórmula general (I)

45

50



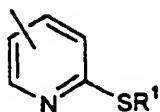
55 en la que A y B representan indistintamente cualquiera de los grupos



60

siendo Z un átomo de oxígeno o de azufre, y R representa un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido, o el grupo

5



en el que R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente substituido.

10

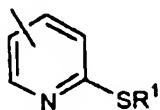
Todo ello de manera que:

15

- a) siempre uno de A o B es -ONO₂, pero nunca los dos a la vez;
- b) cuando Z es un átomo de azufre R es un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente substituido;
- y
- c) cuando Z es un átomo de oxígeno R es el grupo

20

25



30

en el que R¹ representa los grupos indicados anteriormente.

35

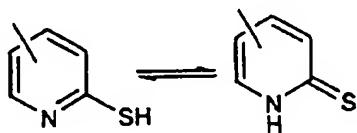
Dentro de los nuevos derivados objeto de la invención resultan preferidos aquellos en los que, cuando Z es un átomo de azufre, R es un grupo alquilo de cadena corta C₁-C₄ y, cuando Z es un átomo de oxígeno, R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta C₁-C₄, siendo especialmente preferidos, dentro de los criterios mencionados, aquellos en los que B es el grupo -ONO₂, es decir, aquellos en los que el grupo éster nitrato está en la posición 5 del sistema anular de la isosorbida.

Las preferencias señaladas no deben ser consideradas, en ningún caso, como limitantes del alcance del objeto de la presente invención.

40

En el caso de que R¹ sea hidrógeno los compuestos objeto de la presente invención se pueden representar como cualquiera de sus dos tautómeros

45



50

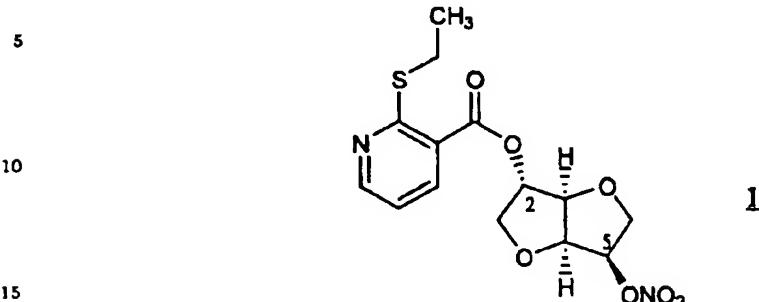
y ambas estructuras tautómeras deben considerarse dentro del objeto de la presente invención.

55

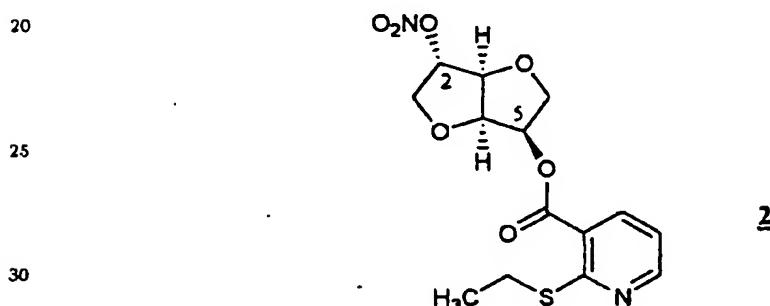
A modo de ejemplos concretos de compuestos que forman parte del objeto de la presente invención pueden citarse los siguientes:

60

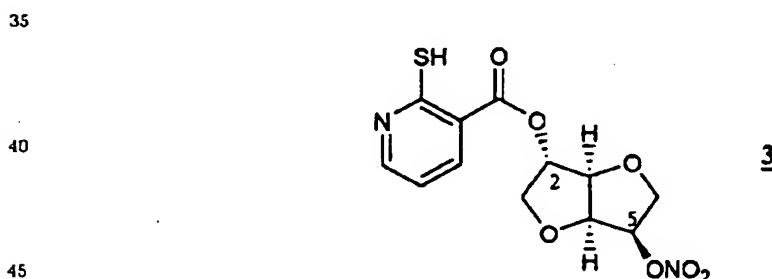
5-mononitrato de 2-(2'-etiltio)nicotinato de isosorbida, de fórmula



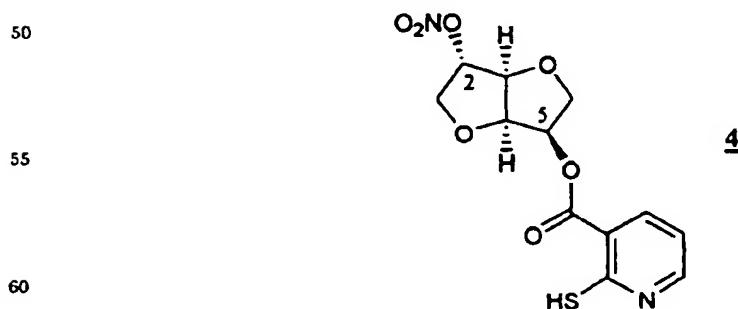
2-mononitrato de 5-(2'-etiltio)nicotinato de isosorbida, de fórmula



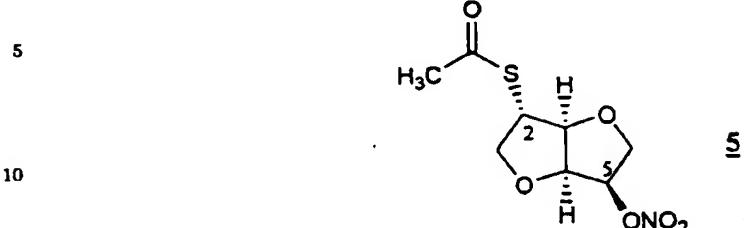
5-mononitrato de 2-(2'-mercaptop)nicotinato de isosorbida, de fórmula



2-mononitrato de 5-(2'-mercaptop)nicotinato de isosorbida, de fórmula



5-mononitrato de 2-acetilmercaptoisosorbida, de fórmula



así como sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente sus clorhidratos.

Resultan ser especialmente preferidos el compuesto 1 y su clorhidrato y el compuesto 5.

Los compuestos objeto de la presente invención pueden obtenerse mediante técnicas de esterificación, a partir de productos conocidos y/o accesibles para el experto en la bibliografía fundamental sobre química orgánica, por ejemplo las publicaciones de Chemical Abstracts Service o la enciclopedia Beilstein sobre productos orgánicos, o en cualquier otra publicación apropiada accesible en las bibliotecas universitarias.

Así, por ejemplo, cuando Z es un átomo de oxígeno los compuestos pueden obtenerse a partir de la isosorbida o el correspondiente mononitrato de isosorbida mediante reacción de esterificación de la misma con el correspondiente ácido carboxílico o un derivado activado del mismo, por ejemplo un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster activo, etc. Si se parte de la isosorbida resulta necesario proceder, posteriormente, a la formación del éster nitrato del hidroxilo libre de la misma, cosa que no resulta necesaria si se parte de cualquiera de los dos mononitratos de la isosorbida, sea en posición la posición 5 o en la posición 2 de la estructura anular de dicho compuesto.

Cuando Z es un átomo de azufre la situación resulta ser muy similar ya que basta con partir del correspondiente ácido tiocarboxílico en lugar del ácido carboxílico mencionado y utilizar las técnicas, bien conocidas por el experto, para la formación del enlace tioéster. Por otro lado, si alguna de las reacciones implica la epimerización de un centro quiral, puede utilizarse como producto de partida el enantiómero adecuado de la isosorbida, por ejemplo la isomanida.

Los ensayos efectuados muestran que los nuevos derivados de mononitrato de isosorbida objeto de la invención poseen una actividad vasodilatadora comparable, como mínimo, con la del propio mononitrato de isosorbida, y en algunos casos muy superior, pero manifiestan una tolerancia significativamente inferior a la observada en dicho compuesto que, en algunos casos llega a ser prácticamente nula.

Ello hace que los compuestos objeto de la presente invención puedan ser utilizados de manera muy eficaz en la preparación de medicamentos con efecto vasodilatador para el tratamiento de disfunciones del sistema circulatorio, especialmente a nivel cardiovascular y coronario.

Por ello, los compuestos de la fórmula general (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser utilizados, mediante el empleo de las técnicas galénicas convencionales, para preparar medicamentos que pueden ser administrados por diferentes vías.

A modo de ejemplo se puede señalar que por vía oral pueden administrarse en forma de preparados farmacéuticos tales como comprimidos, cápsulas, jarabes y suspensiones. Por vía parenteral en forma de soluciones o emulsiones, etc. Pueden administrarse también por vía tópica en forma de cremas, pomadas, ungüentos, etc., y también por vía transdérmica, por ejemplo por medio de parches y apósticos. También pueden aplicarse directamente al recto, en forma de supositorios. Las preparaciones pueden contener transportadores aceptables fisiológicamente, excipientes, activadores, agentes quelantes, estabilizadores, etc. En el caso de inyectables pueden incorporarse tampones fisiológicamente aceptables, agentes solubilizantes o isotónicos. La dosis diaria puede variar dependiendo de la sintomatología, de la edad, del peso corporal de los pacientes, del modo de administración, etc., y la dosis normal diaria para una persona adulta puede estar comprendida entre 1 y 500 mg, pudiendo ser administrada en una sola dosis o dividida en varias tomas al día.

En los ejemplos que se exponen en esta descripción se detallan los procedimientos apropiados para obtener varios de los compuestos asignables a la fórmula general (I). A la vista de dichos ejemplos, para el experto en la materia resulta evidente y directa la manera de obtener los compuestos no ejemplificados

expresamente, mediante la aplicación de modificaciones de los métodos expuestos, propias del conocimiento común general de los expertos en la materia.

Así pues, los ejemplos que se exponen a continuación no deben ser interpretados en el sentido de limitar el alcance de la presente invención, sino como una explicación adicional, más detallada, que facilite al experto en la materia una mejor comprensión de la misma.

Ejemplos

Los compuestos obtenidos en los ejemplos que siguen a continuación se identifican mediante sus datos espectroscópicos de infrarrojo (IR) y/o de resonancia magnética nuclear de protón ($^1\text{H-RMN}$) y de carbono 13 ($^{13}\text{C-RMN}$).

Los espectros de IR han sido realizados en film evaporado de CHCl_3 (film evap. CHCl_3), en un aparato PERKIN-ELMER FTIR modelo 1700. Se indica la posición de las bandas más significativas en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido realizados en un aparato Varian Gemini-200.

En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ se indica la frecuencia de trabajo y el disolvente utilizado para llevar a cabo el espectro. La posición de las señales se indica en δ (ppm), utilizando como referencia la señal de los protones del disolvente. Se toman como valores de referencia 7.24 ppm para el cloroformo y 2.49 ppm para el dimetilsulfóxido deuterado. Entre paréntesis se indica el número de protones correspondientes a cada señal medidos por integración electrónica y el tipo de señal usando las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), dd (doblete de dobletes), sa (señal ancha), sc (señal compleja), d.e. D_2O (desaparece al realizar el espectro tras añadir unas gotas de agua deuterada).

En los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ se indica la frecuencia de trabajo y el disolvente utilizado en cada espectro. La posición de las señales se indica en δ (ppm), utilizando como referencia la señal de los protones del disolvente. Se toman como valores de referencia 77.00 ppm para el cloroformo y 39.50 ppm para el dimetilsulfóxido deuterado.

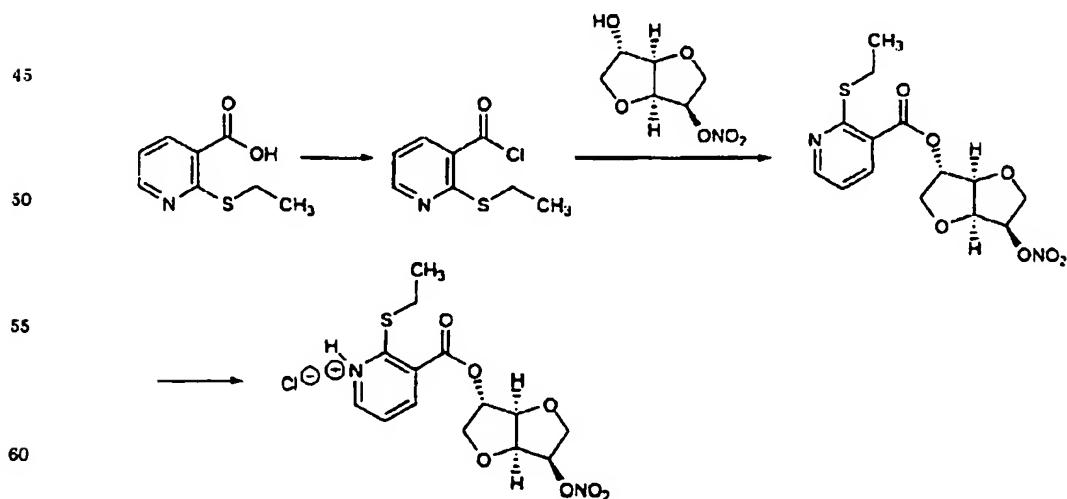
También se han realizado experimentos de resonancia magnética nuclear usando la secuencia de pulsos APT (Attached Proton Test).

En la parte experimental de los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

35	AcOEt	acetato de etilo
	DMSO-d_6	dimetilsulfóxido hexadeuterado
	EtOEt	éter dietílico

Ejemplo 1

40 Obtención del clorhidrato del 5-mononitrato de 2-(2'-etilio)nicotinato de isosorbida (1)



Etapa 1

En un matraz de 50 mL, provisto de un refrigerante de reflujo tapado con un tubo de CaCl_2 y agitación magnética, se disuelven 4,25 g (23,2 mmol) de ácido 2-étilnicotínico en 20 mL de cloruro de tionilo (1,64 g/mL; 275,6 mmol). La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 3,5 h. Transcurrido este tiempo, se enfria la mezcla y se elimina el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida, añadiendo porciones de tolueno. Se obtienen, después de secar a presión reducida, 4,67 g de un sólido amarillento correspondiente al producto cloruro de ácido de interés. Rendimiento: 100 %.

10 Etapa 2

En un matraz de 50 mL, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disuelven, en atmósfera de Ar, 4,67 g (23,2 mmol) del cloruro de ácido obtenido en la etapa anterior en 25 mL de piridina. Se refrigeró con un baño de hielo y se añaden 4,44 g (23,2 mmol) de 5-mononitrato de isosorbida. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar durante 19 h. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 mL de CHCl_3 y se lava: primero con 50 mL de agua, segundo con 50 mL de disolución acuosa de HCl al 5 % y de nuevo con 50 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen, después de secar a presión reducida, 7,25 g del producto de interés. Rendimiento: 88 %.

20 Etapa 3

En un matraz de 3 bocas de 250 mL, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo tapado con un tubo de CaCl_2 y de un embudo de adición de presión compensada, se disuelven 6,0 g (16,85 mmol) del producto obtenido en la etapa anterior en 150 mL de EtOEt . Se agita a temperatura ambiente y se añaden, gota a gota, 30 mL de disolución de EtOEt saturado de HCl (disolución preparada previamente burbujeando HCl gas directamente en el seno del EtOEt hasta saturación del mismo), produciéndose la precipitación de un sólido blanco. Se filtra y se lava el sólido con abundante EtOEt y se seca a presión reducida. Se obtienen 6,55 g del producto de interés. Rendimiento: 99 %.

35 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.26 (1H, s, d.e. D_2O , HCl), 8.60 (1H, dd, $J=5$ Hz, $J=1.8$ Hz, CH_{ar}), 8.20 (1H, dd, $J=7.7$ Hz, $J=2$ Hz, CH_{ar}), 7.22 (1H, dd, $J=3$ Hz, $J=8$ Hz, CH_{ar}), 5.43 (1H, sc, $\text{CH}-\text{ONO}_2$), 5.30 (1H, d, $J=3$ Hz, $\text{CH}-\text{O-CO}$), 5.05 (1H, t, $J=5.5$ Hz, CH), 4.65 (1H, d, $J=5$ Hz, CH), 4.20-3.80 (4H, sc, CH_2), 3.17 (2H, q, $J=7.6$ Hz, CH_2 -S), 1.23 (3H, t, $J=7.6$ Hz, CH_3).

35 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 164.06 (C=O), 161.34 (C_{ar} -COO), 152.88 (CH_{ar}), 139.63 (CH_{ar}), 122.48 (C_{ar} -S), 119.13 (CH_{ar}), 86.19 ($\text{CH}-\text{ONO}_2$), 82.64 (CH), 81.78 (CHI), 78.10 ($\text{CH}-\text{O-CO}$), 72.90 (CH_2), 69.33 (CH_2), 23.84 (CH_2 -S), 14.31 (CH_3).

40 Ejemplo 2

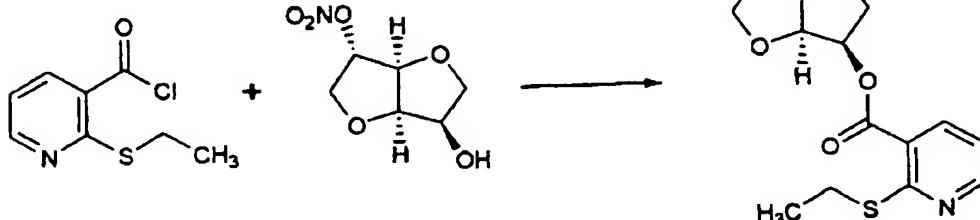
Obtención del clorhidrato del 2-mononitrato de 5-(2'-étilio)nicotinato de isosorbida (2)

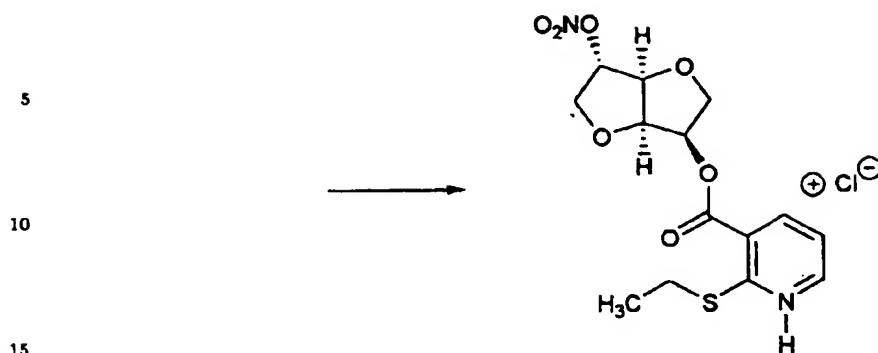
45

50

55

60



**Etapa 1**

20 Se utiliza el mismo método utilizado en la etapa 2 del ejemplo 1, empleando como producto de partida el 2-mononitrato de isosorbida. Se obtiene el producto de interés con un rendimiento químico del 88%.

Etapa 2

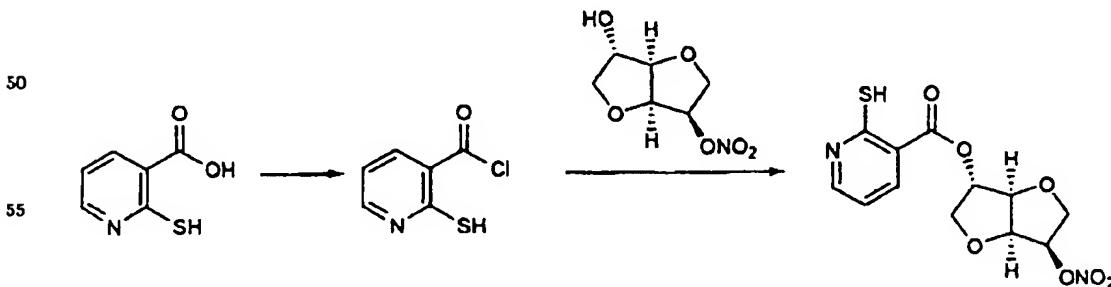
25 En un matraz de 3 bocas de 500 ml, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo tapado con un tubo de CaCl_2 y un embudo de adición de presión compensada, se disuelven 7,0 g (19,66 mmol) del producto obtenido en la etapa anterior en una mezcla de 200 mL de EtOEt + 100 mL de CH_2Cl_2 . Se agita a temperatura ambiente y se añaden, gota a gota, 30 mL de disolución de EtOEt saturado de HCl (disolución preparada previamente burbujeando HCl gas directamente en el seno del EtOEt hasta saturación del mismo), produciéndose la precipitación de un sólido blanco. Se filtra y se lava el sólido con abundante EtOEt y se seca a presión reducida. Se obtienen 7.05 g del producto de interés. Rendimiento: 91%.

35 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.63 (1H, dd, $J=5$ Hz, $J=1.8$ Hz, CH_{ar}), 8.33 (1H, sa, d.e. D_2O , HCl), 8.23 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=1.8$ Hz, CH_{ar}), 7.24 (1H, dd, $J=3$ Hz, $J=7.8$ Hz, CH_{ar}), 5.44 (1H, d, $J=3.2$ Hz, CH-O-CO), 5.33 (1H, sc, CHONO), 4.91 (1H, t, $J=5.6$ Hz, CH), 4.67 (1H, d, $J=5.4$ Hz, CH), 4.20-3.80 (4H, sc, CH_2), 3.08 (2H, q, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-S}$), 1.20 (3H, t, $J=7.2$ Hz CH_3).

40 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 163.74 (C=O), 161.53 ($\text{C}_{ar}\text{-COO}$), 152.77 (CH_{ar}), 139.24 (CH_{ar}), 122.05 ($\text{C}_{ar}\text{-S}$), 119.01 (CH_{ar}), 86.65 (CH-ONO_2), 84.13 (CH), 80.79 (CH), 74.48 (CH-O-CO), 70.78 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.70 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 23.67 (CH_2), 14.14 (CH_3).

Ejemplo 3

45 *Obtención del 5-mononitrato de 2-(2'-mercaptop)nicotinato de isosorbida (9)*



Etapa 1

En un matraz de 100 ml, provisto de un refrigerante de reflujo tapado con un tubo de CaCl_2 y agitación magnética, se suspenden 3,0 g (19,35 mmol) de ácido 2-mercaptopicotínico en 30 mL de cloruro de tionilo (1,64 g/ml; 413,4 mmol). La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 2h, observándose la disolución del sólido durante este periodo. Se enfria la reacción y se elimina el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida añadiendo porciones de tolueno. Se obtienen después de secar a presión reducida, 3,35 g de un sólido amarillo-naranja correspondiente al cloruro de ácido de interés. Rendimiento, 100 %.

Etapa 2

En un matraz de 250 ml, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se suspenden, en atmósfera de Ar, 3,0 g (17,29 mmol) del cloruro de ácido obtenido en la etapa anterior en 75 mL de piridina. Se refrigera con un baño de hielo y se añaden 3,30 g (17,29 mmol) de 5-mononitrato de isosorbida. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar durante 19 h, tiempo durante el cual la mezcla se oscurece. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 250 mL de CHCl_3 y se lava: primero con 250 mL de agua, segundo con 250 mL de disolución acuosa de HCl al 5 % y de nuevo con 250 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhídrico, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen, después de secar a presión reducida, 5,45 g de un sólido amarillo. Se recristaliza de alcohol isopropílico para obtener 4,83 g de un sólido blanco correspondiente al producto de interés. Rendimiento: 85 %.

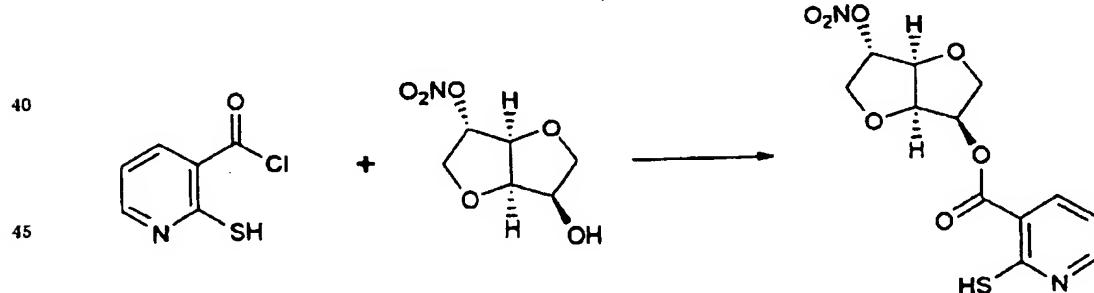
¹H-RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.56 (1H, dd, $J=4$ Hz, $J=1.8$ Hz, CH_{ar}), 8.30 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, $J=1.6$ Hz, CH_{ar}), 7.34 (1H, dd, $J=5$ Hz, $J=7.6$ Hz, CH_{ar}), 5.57 (1H, sc, $\text{CH}-\text{ONO}$), 5.40 (1H, d, $J=3$ Hz, $\text{CH}-\text{O-CO}$), 5.09 (1H, t, $J=5.6$ Hz, CH), 4.62 (1H, d, $J=5$ Hz, CH), 4.30-3.80 (4H, sc, CH_2), 3.50-3.20 (1H, sa, d.e. D_2O , NH).

¹³C-RMN (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 163.14 (C=O), 157.54 ($\text{C}_{\text{ar}}-\text{COO}$), 152.17 (CH_{ar}), 138.52 (CH_{ar}), 121.84 ($\text{C}_{\text{ar}}=\text{S}$), 119.89 (CH_{ar}), 84.85 ($\text{CH}-\text{ONO}_2$), 81.34 (CH), 80.48 (CH), 77.30 ($\text{CH}-\text{O-CO}$), 71.60 (CH_2), 68.03 (CH_2).

Ejemplo 4

Obtención del 2-mononitrato de 5-(2'-mercpto)nicotinato de isosorbida (4)

35



En un matraz de 250 ml, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se suspenden, en atmósfera de Ar, 3,0 g (17,29 mmol) del cloruro de ácido obtenido en la etapa 1 del ejemplo 3 en una mezcla de 50 mL de piridina y 25 mL de CHCl_3 . Se refrigera con un baño de hielo y se añaden 3,30 g (17,29 mmol) de 2-mononitrato de isosorbida. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar durante 19 h, tiempo en el transcurso del cual la mezcla se oscurece. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 300 mL de CHCl_3 y se lava: primero con 300 mL de agua, segundo con 300 mL de disolución acuosa de HCl al 5 % y de nuevo con 300 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhídrico, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen, después de secar a presión reducida, 5,10 g de un sólido blanco-amarillento. Se recristaliza de alcohol isopropílico para obtener 4,55 g de un sólido blanco correspondiente al producto de interés. Rendimiento: 80 %.

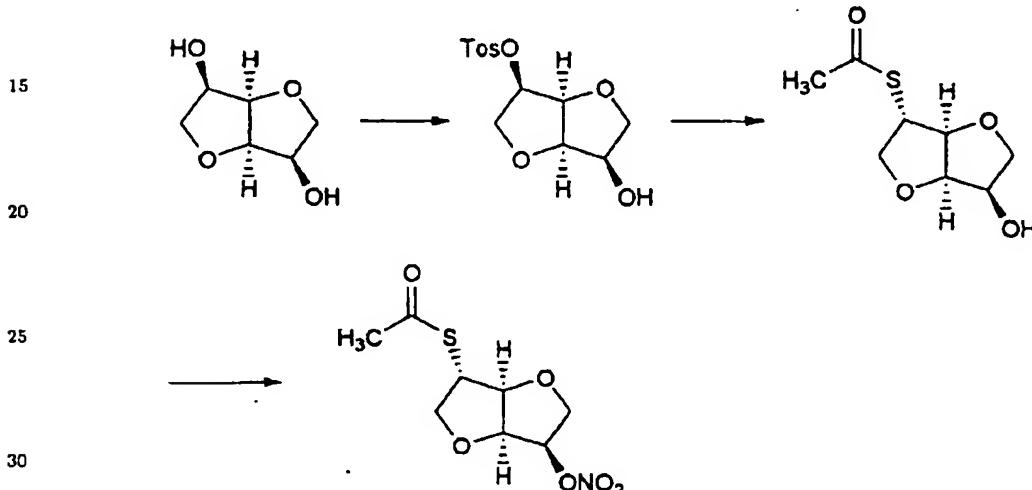
¹H-RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.57 (1H, dd, $J=5$ Hz, $J=1.6$ Hz, CH_{ar}), 8.33 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=1.6$ Hz, CH_{ar}), 7.34 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, $J=7.8$ Hz, CH_{ar}), 5.52-5.35 (2H, sc, $\text{CH}-\text{ONO} + \text{CH}-\text{O-}$)

CO), 4.95 (1H, t, J=5.5 Hz, CH), 4.70 (1H, d, J=5.5 Hz, CH), 4.20-3.80 (4H, sc, CH₂), 3.45-3.22 (1H, sa, d.e. D₂O, NH).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆): 164.16 (C=O), 158.92 (C_{ar}-COO), 153.24 (CH_{ar}), 139.35 (CH_{ar}), 122.67 (C_{ar}=S), 121.03 (CH_{ar}), 86.53 (CH-ONO₂), 84.14 (CH), 80.08 (CH), 74.98 (CH-O-CO), 70.78 (CH₂), 70.80(CH₂).

Ejemplo 5

Obtención del 5-mononitrato de 2-acetilmercaptoisosorbida (5)



Etapa 1

En un matraz de 1 L provisto de refrigerante de refluo, embudo de adición de presión compensada y agitación magnética, se mezclan 60 g (411 mmol) de isomanida, 88 g (461 mmol) de cloruro de p-toluenulfónico, 296 mL de CCl₄, 33 mL de CH₂Cl₂ y 247 mL de H₂O. Se crea una atmósfera de Ar y se añade, gota a gota y manteniendo la temperatura de la reacción a 5°C, una disolución de 29,9 g (453 mmol) de KOH del 85 %. El tiempo de adición es de 1 h 20 min. Se agita la mezcla resultante a 5°C durante 7 h. Se filtra y se lava el sólido con 2 x 125 mL porciones de H₂O y se seca a presión reducida.

El sólido obtenido se recristaliza de 1200 mL de CCl₄, filtrando en caliente y dejando enfriar el filtrado. Se filtran y se lavan los cristales obtenidos rindiendo 54,5 g de una fracción A del producto de interés, monotosilato de isomanida.

El sólido resultante de la filtración en caliente se recristaliza de 1000 mL de CCl₄ obteniéndose 29,5 g de una fracción B del producto de interés.

Etapa 2

En un matraz de 500 mL provisto de refrigerante de refluo y agitación magnética, se mezclan 22,7 g (76 mmol) de monotosilato de isomanida y 13,0 g (113 mmol) de tioacetato potásico en 113 mL de n-butanol. Se crea una atmósfera de Ar y se lleva a refluo durante 1 h. Se enfria, se filtra se lava con 200 mL de etanol y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 20 g de un sólido.

El análisis por cromatografía en capa fina mixta con muestra independiente indica que el producto de interés no es mayoritario en el crudo.

Se trata el crudo obtenido con 300 mL de n-butanol y 40 mL de ácido tioacético a refluo durante 1 h. Se deja enfriar y se filtra sobre una capa de SiO₂. Se evaporan los disolventes del filtrado a presión reducida obteniendo un crudo que se somete a cromatografía Flash.

Para la separación chromatográfica se usa una mezcla CHCl₃/AcOEt 4:1 como eluente. Se obtiene una fracción de 4,14 g de producto de interés, 2-acetilmercapto-isosorbida suficientemente puro como para ser usado en la siguiente etapa de síntesis. Se obtienen varias fracciones de producto de interés con bastantes impurezas. Estas últimas fracciones se someten a chromatografía preparativa de fase reversa consiguiendo la purificación del producto deseado.

Etapa 3

Se prepara una mezcla nitrante añadiendo, lentamente y con precaución, 2,4 ml de HNO₃ al 60 % sobre una mezcla de 10 mL de anhídrido acético y 10 mL de ácido acético. La preparación se realiza a 0°C.

En un matraz de 100 mL provisto de un refrigerante de refluo y agitación magnética, se disuelven a 0°C 2,51 g (12.3 mmol) del producto obtenido en la etapa anterior en 14,5 mL de ácido acético y, tras agitar unos instantes, se añade gota a gota, durante 20 minutos, la mezcla nitrante previamente preparada, manteniendo la temperatura a 0°C. Se agita durante 2 h a 0°C, se vierte el crudo sobre 200 mL de agua y se extrae con 3 x 200 mL porciones de AcOEt. Cada una de las tres porciones se lava separadamente con 2 x 220 mL porciones de una disolución saturada de NaHCO₃ y 200 mL de agua. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 2,4 g de un crudo que se somete a cronatografía Flash utilizando una mezcla CHCl₃/AcOEt 25:1 como eluente. Se obtienen 2,08 g del producto de interés. Rendimiento 68 %.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 5.36-5.24 (1H, sc, CH-ONO₂), 4.90-4.80 (1H, sc, CH), 4.44-4.37 (1H, sc, CH), 4.22-4.10 (1H, sc, CII), 4.10-3.98 (2H, sc, CH₂), 3.92-3.78 (2H, sc, CH₂), 2.33 (3H, s, CH₃).
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): 194.48 (C=O), 86.50 (CH-ONO₂), 81.44 (CH), 81.22 (CH), 78.48 (CH₂), 69.25 (CH₂), 45.92 (CH-S), 30.48 (CH₃).

IR(cm⁻¹): 300-2800, 1700, 1650, 1630, 1280, 1080, 960.

Ejemplo 6

30 Ensayos de vasodilatación

La metodología seguida en los ensayos es substancialmente coincidente con la descrita en las siguientes referencias bibliográficas:

35 * Furchtgott, R.F. "Methods in nitric oxide research". Feelisch & Stamler eds. John Wiley & Sons, Chichester, England, pp 567-581.
* Trongvanichnam, K., et al. Jpn J. Pharmacol. 1996; 71:167-173.
40 * Salas, E., et al. Eur. J. Pharmacol. 1994; 258:47-55.

Los diferentes compuestos se ensayan a cinco concentraciones diferentes, en un rango de concentraciones comprendido entre 0,001 y 10 mM, utilizando de 6 a 9 anillos arteriales para cada compuesto. Los resultados obtenidos se comparan con los proporcionados por el 5-mononitrato de isosorbida, usado como producto de referencia.

45 Los resultados se exponen a continuación en la tabla 1, y se expresan en CE₅₀ (concentración efectiva 50), es decir la concentración de cada compuesto ensayado que produce una vasodilatación de un 50 % en el anillo arterial previamente contraído con 1 μM de norepinefrina.

50 TABLA 1
55 *Ensayos de vasodilatación*

Compuesto	CE ₅₀ mM (media ± esm)
5-mononitrato de isosorbida	0,92 ± 0,2
Producto obtenido en el ejemplo 5 (5)	0,95 ± 0,1
Producto obtenido en el ejemplo 1 (1)	0,13 ± 0,01

Como se observa en la tabla, los dos compuestos ensayados manifiestan una potente actividad vasodilatadora, al menos similar a la del producto de referencia, siendo de destacar que el compuesto 1 muestra una actividad vasodilatadora superior a la del producto de referencia.

5 Ejemplo 7

Ensayos de tolerancia

Los diferentes compuestos ensayados se administran subcutáneamente a ratas a dosis de 10 mg/Kg, 10 cada ocho horas, durante tres días, y se ensayan ex vivo para comprobar su capacidad para vasodilatar segmentos arteriales de rata tras la administración subcutánea del compuesto.

La metodología seguida es substancialmente coincidente con la descrita en las siguientes referencias bibliográficas:

15 * De Garavilla, L., et al. Eur. J. Pharmacol. 1996; 313:89-96.
 * Keith, R.A., et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1982; 221:525-531.

20 Los diferentes compuestos se ensayan a cinco concentraciones diferentes, en un rango de concentraciones comprendido entre 0,001 y 10 mM, utilizando de 6 a 9 anillos arteriales para cada compuesto. Los resultados obtenidos se comparan con los proporcionados por el 5-mononitrato de isosorbida, usado como producto de referencia, y con los obtenidos con los animales a los que no se les ha administrado el compuesto.

25 Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2, también expresados en CE₅₀.

TABLA 2
Ensayos de tolerancia

30 Compuesto	Animales sin administración del compuesto durante tres días (Grupo A). CE ₅₀ mM (media ± esm)	Animales con administración del compuesto durante tres días (Grupo B). CE ₅₀ mM (media ± esm)
35 5-mononitrato de isosorbida	0,92 ± 0,2	6,5 ± 1,5
40 Producto obtenido en el ejemplo 5 (5)	0,95 ± 0,1	0,99 ± 0,1
45 Producto obtenido en el ejemplo 1 (1)	0,13 ± 0,01	0,59 ± 0,1

45 Se entiende que un compuesto ha desarrollado tolerancia cuando la CE₅₀ del producto en los anillos vasculares de los animales sometidos a la administración del compuesto, tal como se ha especificado, es superior a la CE₅₀ del compuesto en los anillos vasculares de los animales que no han sido sometidos a la administración del compuesto.

50 La CE₅₀ del 5-mononitrato de isosorbida en el grupo de animales a los que se administró dicho compuesto fue siete veces superior a la de la obtenida en los animales a los que no se les había suministrado,

$$\frac{\text{CE}_{50} \text{ Grupo B}}{\text{CE}_{50} \text{ Grupo A}} = 7$$

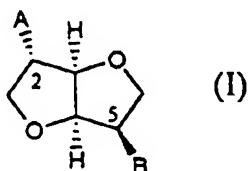
55 lo que indica un fuerte desarrollo de tolerancia para el producto de referencia. Por contra, para los dos compuestos ensayados, 1 y 5, que forman parte del objeto de la presente invención, la relación de CE₅₀ obtenida para ambos grupos es sensiblemente menor, lo que indica un desarrollo de tolerancia muy inferior al producto de referencia, siendo de destacar que en el caso del compuesto 5 el desarrollo de tolerancia es prácticamente nulo en las condiciones del ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos derivados de mononitrato de isosorbida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que responden a la fórmula general (I)

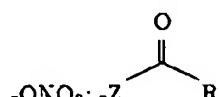
5

10



15 en la que A y B representan indistintamente cualquiera de los grupos

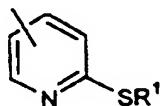
20



siendo Z un átomo de oxígeno o de azufre, y R representa un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido, o el grupo

25

30



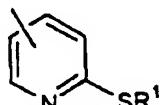
en el que R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido;

35 todo ello de manera que:

- a) siempre uno de A o B es -ONO₂, pero nunca los dos a la vez;
- b) cuando Z es un átomo de azufre R es un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido; y
- c) cuando Z es un átomo de oxígeno R es el grupo

45

50



en el que R¹ representa los grupos indicados anteriormente.

55 2. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque cuando Z es un átomo de azufre, R es un grupo alquilo de cadena corta C₁-C₄ y, cuando Z es un átomo de oxígeno, R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta C₁-C₄.

- 3. Compuestos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque el substituyente B es el grupo -ONO₂.
- 60 4. El compuesto 5-mononitrato de 2-(2'-etiltio)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto, 2-mononitrato de 5-(2'-etiltio)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. El compuesto 5-mononitrato de 2-(2'-mercacho)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. El compuesto 2-mononitrato de 5-(2'-mercacho)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 8. El compuesto 5-mononitrato de 2-acetilmercaptoisosorbida.
9. El uso de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar medicamentos con efecto vasodilatador para el tratamiento de disfunciones del sistema circulatorio.
- 15 10. El uso, de acuerdo con la reivindicación 9, de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar medicamentos para el tratamiento de disfunciones cardiovasculares y coronarias.

20

25

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(11) ES 2 142 773

(21) N.º solicitud: 009802076

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 07.10.1998

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.5: C07D 493/04, A61K 31/34 // C07D 213/80. (C07D 493/04, 307:00)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9303037 A (LAB. HOECHST) 18.02.1993, todo el documento.	1-10
A	EP 290885 A (CHESI FARMACEUTICI) 17.11.1988, todo el documento.	1-10
A	US 4891373 A (STOSS et al.) 02.01.1990, todo el documento.	1-10
A	US 5665766 A (BYRNE et al.) 09.09.1997, todo el documento.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

O: referido a divulgación no escrita

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

A: refleja el estado de la técnica

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 19.11.1999	Examinador H. Aylagas Cancio	Página 1/1
--	---------------------------------	---------------